

PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE 1-(3,4-DIMETHOXYPHENYL)-2-PROPANOL

Patent Number: JP8089261
Publication date: 1996-04-09
Inventor(s): YASOHARA YOSHIHIKO; IWASAKI AKIRA; HASEGAWA JUNZO
Applicant(s): KANEGAFUCHI CHEM IND CO LTD
Requested Patent: ☒ JP8089261
Application Number: JP19940237394 19940930
Priority Number(s):
IPC Classification: C12P7/02
EC Classification:
Equivalents: JP3587569B2

Abstract

PURPOSE: To obtain the subject compound useful e.g. as an intermediate for pharmaceuticals, physiologically active substances, etc., in high efficiency by treating 3,4-dimethoxyphenylacetone with a microorganism belonging to the genus *Ambrosiozyma*, etc., to effect the reduction of the compound and collecting the reaction product from the reaction liquid.
CONSTITUTION: This optically active (S)-1-(3,4-dimethoxyphenyl)-2-propanol of formula II is produced by treating 3,4-dimethoxyphenylacetone of formula I with a microorganism belonging to the genus *Ambrosiozyma*, *Candida*, *Cryptococcus*, *Clavispora*, *Debaryomyces*, *Dipodascus*, *Filobasidium*, *Geotrichum*, *Guilliermondella*, *Williopsis*, *Kluyveromyces*, *Lipomyces*, *Metschnikowia*, *Zygosaccharomyces*, *Alcaligenes*, *Arthrobacter*, *Bacillus*, *Micrococcus*, *Nocardis*, *Pseudomonas*, *Rhodococcus*, etc., and collecting the produced reduction product from the reaction liquid.

Data supplied from the esp@cenet database - 12

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-89261

(43) 公開日 平成8年(1996)4月9日

(51) Int.Cl. ^a	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 1 2 P 7/02		9548-4B		
// (C 1 2 P 7/02				
C 1 2 R 1:645)				
(C 1 2 P 7/02				
C 1 2 R 1:72)				

審査請求 未請求 請求項の数2 OL (全11頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-237394

(22) 出願日 平成6年(1994)9月30日

(71) 出願人 000000941

鐘淵化学工業株式会社

大阪府大阪市北区中之島3丁目2番4号

(72) 発明者 八十原 良彦

兵庫県姫路市日出町3-7-2-605

(72) 発明者 岩崎 晃

兵庫県明石市魚住町住吉1-10-26 S-メゾン魚住204号

(72) 発明者 長谷川 淳三

兵庫県明石市大久保町高丘2丁目13-4

(74) 代理人 弁理士 朝日奈 宗太 (外1名)

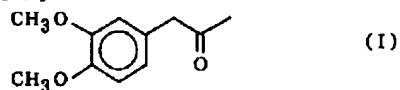
(54) 【発明の名称】 光学活性な1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロパノールの製造法

(57) 【要約】

【目的】 簡便で効率的な、光学活性な1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロパノールの製造法を提供する。

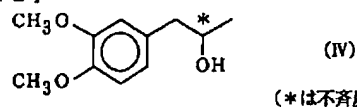
【構成】 式(I)：

【化11】



の構造を有する3,4-ジメトキシフェニルアセトンに特定の微生物を作用させることにより式(IV)：

【化12】



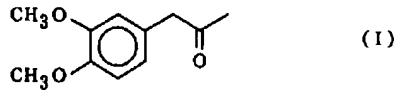
の構造を有する光学活性な1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロパノールを製造する。

1

【特許請求の範囲】

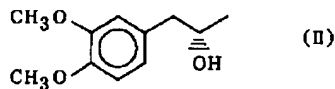
【請求項1】 式(I)：

【化1】



で示される3,4-ジメトキシフェニルアセトンに、アンブロシオチマ属、キャンディダ属、クリプトコッカス属、クラビスボラ属、デバリオマイセス属、ディボダクス属、フィロバシディウム属、ゲオトリカム属、グイリエルモンデラ属、ウィリオブシス属、クルイベロマイセス属、リボマイセス属、メシェニコビア属、バキソレン属、ピキア属、ロードスポリディウム属、キストフィロバシディウム属、ロードトルラ属、サッカロマイセス属、ヤロピア属、サッカロマイコブシス属、シュバニオマイセス属、スキゾサッカロマイセス属、スポリデオラス属、スポロボロマイセス属、ステリグマトマイセス属、トルラスボラ属、トリコスボロン属、ウィケラハミア属、ウィングア属、ジゴサッカロマイセス属、アルカリゲネス属、アースロバクター属、バチラス属、マイクロコッカス属、ノカルディア属、シュードモナス属およびロドコッカス属に属する微生物からなる群より選ばれた微生物を作用させ還元させる工程、ならびに反応液から、式(II)：

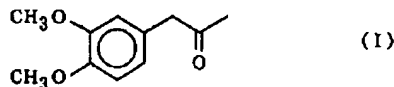
【化2】



で示される(S)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロパノールを採取する工程を含んでなる、前記式(II)で示される(S)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロパノールの製造法。

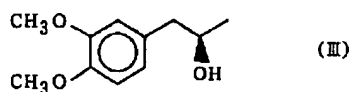
【請求項2】 式(I)：

【化3】



で示される3,4-ジメトキシフェニルアセトンに、アシビア属、ブトリオアスカス属、キャンディダ属、ロダロマイセス属、ピキア属、ロードトルラ属、トリゴノブシス属およびシュードモナス属に属する微生物からなる群より選ばれた微生物を作用させ還元する工程、ならびに反応液から、式(III)：

【化4】



2

で示される(R)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロパノールを採取する工程を含んでなる、前記式(III)で示される(R)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロパノールの製造法。

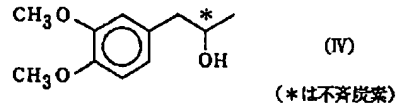
【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、式(IV)：

【0002】

【化5】



【0003】で示される種々の医薬品や生理活性物質の有用な中間体である光学活性な1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロパノールの製造法に関する。

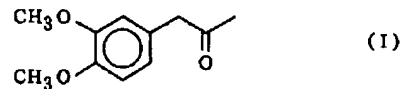
【0004】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】1-(3-メトキシフェニル)-2-プロパノールの製造法として、ズー・ユンカイ(Zu-Yun Cai)ら(ジャーナルオブケミカルソサエティケミカルコミュニケーション(J. Chem. Soc., Chem. Commun.), 1985, 19, 1277)の方法が知られている。この方法は3-メトキシフェニルアセトンをサッカロマイセス・セレビシエ(Saccharomyces cerevisiae)を用いて不斉還元をし、(S)体の1-(3-メトキシフェニル)-2-プロパノールをうるものである。

【0005】しかしながら、式(I)：

【0006】

30 【化6】



【0007】で示される3,4-ジメトキシフェニルアセトンを微生物を用いて還元し、前記式(IV)で示される光学活性な1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロパノールを製造したことについては知られていない。

40 【0008】

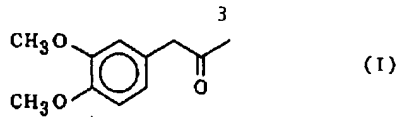
【課題を解決するための手段】本発明者らは、簡便かつ効率的な式(IV)で示される光学活性な1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロパノールの工業的製造法について鋭意検討の結果、式(I)で示される3,4-ジメトキシフェニルアセトンのカルボニル基を水酸基に立体選択的に還元しうる微生物を見出し、本発明を完成するにいたった。

【0009】すなわち、本発明は、式(I)：

【0010】

50 【化7】

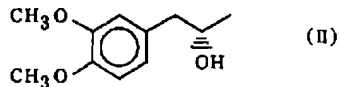
(3)



【0011】で示される3,4-ジメトキシフェニルアセトンに、アンブロシオチマ属、キャンディダ属、クリプトコッカス属、クラビスボラ属、デバリオマイセス属、ディポダスクス属、フィロバシディウム属、ゲオトリカム属、グイリエルモンデラ属、ウィリオブシス属、クルイペロマイセス属、リボマイセス属、メシェニコビア属、バキゾレン属、ピキア属、ロードスポリディウム属、キストフィロバシディウム属、ロードトルラ属、サッカロマイセス属、ヤロビア属、サッカロマイコブシス属、シュバニオマイセス属、スキゾサッカロマイセス属、スポリデオボラス属、スポロボロマイセス属、ステリグマトマイセス属、トルラスボラ属、トリコスボロン属、ウィケラハミア属、ウینگア属、ジゴサッカロマイセス属、アルカリゲネス属、アースロバクター属、バチラス属、マイクロコッカス属、ノカルディア属、シュードモナス属およびロドコッカス属に属する微生物からなる群より選ばれた微生物を作用させ還元させる工程、ならびに反応液から、式(II)：

【0012】

【化8】

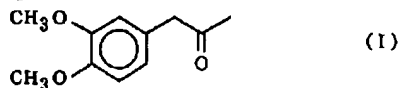


【0013】で示される(S)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロパノールを採取する工程を含んでなる、前記式(II)で示される(S)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロパノールの製造法に関する。

【0014】また、本発明は式(1)：

【0015】

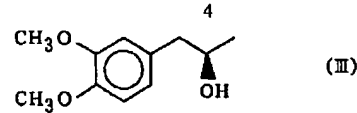
【化9】



【0016】で示される3,4-ジメトキシフェニルアセトンに、アシビア属、ブトリオアスカス属、キャンディダ属、ロダロマイセス属、ピキア属、ロードトルラ属、トリゴノブシス属およびシュードモナス属に属する微生物からなる群より選ばれた微生物を作用させ還元する工程ならびに反応液から、式(III)：

【0017】

【化10】



【0018】で示される(R)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロパノールを採取する工程を含んでなる、前記式(III)で示される(R)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロパノールの製造法に関する。

【0019】

【実施例】本発明に使用される微生物としては、アンブロシオチマ(Ambrosiozyma)属、アシビア(Ashbya)属、ブトリオアスカス(Botryosphaeria)属、キャンディダ(Candida)属、クリプトコッカス(Cryptococcus)属、クラビスボラ(Clavispora)属、デバリオマイセス(Debaryomyces)属、ディポダスクス(Dipodascus)属、フィロバシディウム(Filobasidium)属、ゲオトリカム(Geotrichum)属、グイリエルモンデラ(Guilliermondella)属、ウィリオブシス(Williopsis)属、クルイペロマイセス(Kluyveromyces)属、リボマイセス(Lipomyces)属、ロダロマイセス(Lodderomyces)属、メシェニコビア(Metschnikowia)属、バキゾレン(Pachysolen)属、ピキア(Pichia)属、ロードスポリディウム(Rhodospiridium)属、キストフィロバシディウム(Cystofilobasidium)属、ロードトルラ(Rhodotorula)属、サッカロマイセス(Saccharomyces)属、ヤロビア(Yarrowia)属、サッカロマイコブシス(Saccharomycopsis)属、シュバニオマイセス(Schwanniomyces)属、スキゾサッカロマイセス(Schizosaccharomyces)属、スポリデオボラス(Sporidiobolus)属、スポロボロマイセス(Sporobolomyces)属、ステリグマトマイセス(Sterigmatomyces)属、トルラスボラ(Torulaspora)属、トリゴノブシス(Trigonopsis)属、トリコスボロン(Trichosporon)属、ウィケラハミア(Wickerhamia)属、ウینگア(Wingea)属、ジゴサッカロマイセス(Zygosaccharomyces)属、アルカリゲネス(Alcaligenes)属、アースロバクター(Arthrobacter)属、バチラス(Bacillus)属、マイクロコッカス(Micrococcus)属、ノカルディア(Nocardia)属、シュードモナス(Pseudomonas)属、およびロドコッカス(Rhodococcus)属に属する微生物などがあげられる。

【0020】これらの微生物中、(S)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロパノールをうるためには、アンブロシオチマ属、キャンディダ属、クリプトコッカス属、クラビスボラ属、デバリオマイセス属、ディポダスクス属、フィロバシディウム属、ゲオトリカム属、グイリエルモンデラ属、ウィリオブシス属、クルイペロマイセス属、リボマイセス属、メシェニコビア属、バキゾレン属、ピキア属、ロードスポリディウム属、キストフィロバシディウム属、ロードトルラ属、サッカロマイセス属、ヤロビア属、サッカロマイコブシス属、シュバニオマイセス属、スキゾサッカロマイセス属、スポ

リデオボラス属、スポロボロマイセス属、ステリグマトマイセス属、トルラスボラ属、トリコスボロン属、ウィケラハミア属、ウィングア属、ジゴサッカロマイセス属、アルカリゲネス属、アースロバクター属、バチラス属、ミクロコッカス属、ノカルディア属、シュードモナス属およびロドコッカス属のものが使用される。具体的には、アンブロシオチマ・フィレントマ (*Ambrosiozyma philentoma*) IFO 1847、アンブロシオチマ・プラチポディス (*Ambrosiozyma platypodis*) IFO 1471、キャンディダ・グラブラータ (*Candida glabrata*) IFO 0622、キャンディダ・グラエボーサ (*Candida glabrata*) IFO 1353、キャンディダ・ギリエモンティ (*Candida guilliermondii*) IFO 0454、キャンディダ・ヒュミコーラ (*Candida humicola*) CBS 2822、キャンディダ・マグノリア (*Candida magnoliae*) IFO 0705、キャンディダ・マルトース (*Candida maltosa*) IAM 12247、キャンディダ・マルトース (*Candida maltosa*) IFO 1977、キャンディダ・マルトース (*Candida maltosa*) IFO 1978、キャンディダ・マリス (*Candida maris*) IFO 1003、キャンディダ・パラブシロシス (*Candida parapsilosis*) IFO 1022、キャンディダ・ルゴーサ (*Candida rugosa*) IFO 0591、キャンディダ・サケ (*Candida sake*) CBS 2225、キャンディダ・サケ (*Candida sake*) CBS 5740、キャンディダ・サケ (*Candida sake*) IFO 1517、キャンディダ・トロピカリス (*Candida tropicalis*) IFO 0587、キャンディダ・ユーティリス (*Candida utilis*) IFO 0639、キャンディダ・ユーティリス (*Candida utilis*) IFO 0619、キャンディダ・フェルサチリス (*Candida versatilis*) IFO 1228、キャンディダ・ジラノイデス (*Candida zeylanoides*) IFO 0738、キャンディダ・アルビカンス (*Candida albicans*) IFO 0759、キャンディダ・サイトアナ (*Candida saitoana*) IFO 0380、キャンディダ・フェニカ (*Candida fennica*) CBS 6087、クリプトコッカス・アルビダス (*Cryptococcus albidus*) IFO 0378、クリプトコッカス・カルパタス (*Cryptococcus curvatus*) IFO 1159、クリプトコッカス・ヒュミコラス (*Cryptococcus humicolus*) IFO 0760、クリプトコッカス・ヒュミコラス (*Cryptococcus humicolus*) JCM 1460、クリプトコッカス・ラウレンティ (*Cryptococcus laurentii*) IFO 0609、クリプトコッカス・テレウス (*Cryptococcus terreus*) IFO 0727、クラビスボラ・ルシタニア (*Clavispora lusitanae*) IFO 1019、デバリオマイセス・ハンセニー・バラエティー・ハンセニー (*Debaryomyces hansenii* var. *hansenii*) IFO 0032、デバリオマイセス・ハンセニー (*Debaryomyces hansenii*) IFO 0063、デバリオマイセス・マラマ (*Debaryomyces marasma*) IFO 0668、デバリオマイセス・ネパレンシス (*Debaryomyces nepalensis*) IFO 0039、ディポダスクス・ゲオトリカム (*Dipodascus geotrichum*) CBS 178,71、ディポダスクス・マグヌシー (*Dipodascus magnusii*) CBS 164,32、ディポダスクス・オベテンシス (*Dipodascus ovetensis*) IFO 1201、ディポダス

クス・レーシー (*Dipodascus reessii*) CBS 179,60、フィロバシディウム・カプサリゲナム (*Filobasidium capsuligenum*) IFO 1119、ゲオトリカム・キャンディダム (*Geotrichum candidum*) CBS 187,67、ゲオトリカム・エリエンス (*Geotrichum ericense*) ATCC 22311、ゲオトリカム・フェルメンタンス (*Geotrichum fermentans*) CBS 2264、グイリエルモンデラ・セレノスポラ (*Guilliermondella elenospora*) IFO 1850、ウィリオブシス・スアベロレンス (*Williopsis suaveolens*) IFO 0809、クルイベロマイセス・マルキアヌス (*Kluyveromyces marxianus*) IFO 0288、クルイベロマイセス・マルキアヌス (*Kluyveromyces marxianus*) IFO 0541、リボマイセス・スターキー (*Lipomyces starkeyi*) IFO 0678、メシェニコビア・ピカスピダータ (*Metschnikowia bicuspidata*) IFO 1408、メシェニコビア・バルケリーマ (*Metschnikowia pulcherrima*) IFO 0561、メシェニコビア・ロイカウフィ (*Metschnikowia reukauffii*) IFO 0749、パキゾレン・タンノフィラス (*Pachysolen tannophilus*) IFO 1007、ピキア・アノマラ (*Pichia anomala*) IFO 0707、ピキア・カプスラータ (*Pichia capsulata*) IFO 0721、ピキア・ホルスティ (*Pichia holstii*) IFO 0980、ピキア・ミニュータ・バラエティー・ノンファーメンタンス (*Pichia minuta* var. *nonfermentans*) IFO 1473、ピキア・ボバイス (*Pichia bovis*) IFO 0872、ピキア・バルトニー (*Pichia burtonii*) IFO 0844、ピキア・カルソニー (*Pichia carsonii*) IFO 0946、ピキア・カルソニー (*Pichia carsonii*) IFO 0795、ピキア・ファリノーサ (*Pichia farinosa*) IFO 0534、ピキア・ファリノーサ (*Pichia farinosa*) IFO 0462、ピキア・ファリノーサ (*Pichia farinosa*) IFO 0991、ピキア・メンブラーナエファシエンス (*Pichia membranaefaciens*) IAM 4258、ピキア・メンブラーナエファシエンス (*Pichia membranaefaciens*) IFO 0180、ピキア・パストリス (*Pichia pastoris*) IFO 0948、ロードスポリディウム・ダクリオイダム (*Rhodospiridium dacryoidum*) IFO 1930、ロードスポリディウム・スファエロカルバム (*Rhodospiridium sphaerocarpum*) IFO 1438、ロードスポリディウム・トルロイデス (*Rhodospiridium toruloides*) IFO 0559、キストフィロバシディウム・インフィルモーミニータム (*Cystofilobasidium infirmo-miniatum*) IFO 1378、ロードトルラ・アラウカリア (*Rhodotorula araucariae*) IFO 10053、ロードトルラ・グルチニス (*Rhodotorula glutinis*) IFO 0395、ロードトルラ・グルチニス・バラエティー・ダイレネンシス (*Rhodotorula glutinis* var. *dai renensis*) IFO 0415、ロードトルラ・ラクトース (*Rhodotorula lactosa*) IFO 1423、ロードトルラ・ミニュータ (*Rhodotorula minuta*) IFO 0928、ロードトルラ・ミニュータ (*Rhodotorula minuta*) IFO 0715、ロードトルラ・ルーブラ (*Rhodotorula rubra*) IFO 0383、サッカロマイセス・セレビス (*Saccharomyces cerevisiae*) IFO 0206、サッカロマイセス・セレビス (*Saccharomyces cerevisiae*)

iae)IFO 0735、ヤロビア・リポリチカ(*Yarrowia lipolytica*)IFO 0746、ヤロビア・リポリチカ(*Yarrowia lipolytica*)IFO 1659、サッカロマイコプシス・マランガ(*Saccharomycopsis malanga*)IFO 1710、シュバニオマイセス・オシデンタリス・バラエティ・オシデンタリス(*Schwannomyces occidentalis* var. *occidentalis*)IFO 1840、スキゾサッカロマイセス・ボンベ(*Schizosaccharomyces pombe*)IFO 0347、スポリデオボラス・ジョンソニー(*Sporidiobolus johnsonii*)IFO 6903、スポロボロマイセス・パラロゼウス(*Sporobolomyces pararoseus*)IFO 0471、スポロボロマイセス・サルモニカラー(*Sporobolomyces salmonicolor*)IAM 12249、ステリグマトマイセス・ハロフィラス(*Sterigmatomyces halophilus*)IFO 1488、トルラスポラ・デルブルエキー(*Torulaspora delbrueckii*)IFO 0381、トリコスポロン・ベイゲリー(*Trichosporon beigeli*)ATCC 22310、トリコスポロン・カタネウム(*Trichosporon cutaneum*)IFO 1198、トリコスポロン・ロウビエリ(*Trichosporon loubieri*)CBS 252,61、ウィケラハミア・フルオレスセンス(*Wickerhamia flourescens*)IFO 1116、ウィングア・ロベルシー(*Wingea robertsii*)IFO 1277、ジゴサッカロマイセス・バイリー(*Zygosaccharomyces bailii*)IFO 0488、ジゴサッカロマイセス・ロウキシー(*Zygosaccharomyces rouxii*)IFO 0493、アルカリゲネス・スピーシス(*Alcaligenes* sp.)IFO 14130、アースロバクター・ビスコサス(*Arthrobacter viscosus*)IFO 13497、バチラス・アミロリケファシエンシス(*Bacillus amyloliquefaciens*)IFO 3022、ミクロコッカス・ローゼウス(*Micrococcus roseus*)IFO 3768、ノカルディア・メキシカーナ(*Nocardia mexicana*)IFO 3927、シュードモナス・カリオフィリー(*Pseudomonas carboxydophila*)IFO 12950、ロドコッカス・エリスロポリス(*Rhodococcus erythropolis*)IFO 12320、ロドコッカス・エクイ(*Rhodococcus equi*)JCM 1313などがあげられる。

【0021】一方、(R)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロパノールをうるためには、アシビア属、ブトリオアスカス属、キャンディダ属、ロダロマイセス属、ピキア属、ロードトルラ属、トリゴノプシス属およびシュードモナス属のものが使用される。具体的には、アシビア・ゴシッピー(*Ashbya gossypii*)IFO 0560、ブトリオアスカス・シンナエンドラス(*Botryosphaeria synnaedendrus*)IFO1604、キャンディダ・インターメディア(*Candida intermedia*)IFO 0761、キャンディダ・パラブシロシス(*Candida parapsilosis*)IFO 0640、キャンディダ・ルゴサ(*Candida rugosa*)IFO 0750、ロダロマイセス・エロンジスポラス(*Lodderomyces elongisporus*)IFO 1676、ピキア・ハプロフィラ(*Pichia haplophila*)IFO0947、ロードトルラ・アウランチアカ(*Rhodotulula aurantiaca*)IFO 0754、トリゴノプシス・バリエビリス(*Trigonopsis variabilis*)IFO 0671、シュードモナス・ジミヌータ(*Pseudomonas diminuta*)IFO 12697、

シュードモナス・リボフラビナ(*Pseudomonas riboflavina*)IFO 13584などがあげられる。

【0022】前記微生物の培養には、通常、微生物の培養に用いられる栄養成分を含む培地(寒天培地などの固体培地または液体培地)が使用される。大量培養時には、液体培地が好ましい。培地は、炭素源としてグルコース、シュクロース、マルトースなどの糖類、乳酸、酢酸、クエン酸などの有機酸類、エタノール、グリセロールなどのアルコール類あるいはこれらの混合物が、そして窒素源として硫酸アンモニウム、リン酸アンモニウム、尿素、イーストエキス、肉エキス、ペプトンなどが用いられる。さらに、他の無機塩、ビタミン類などの栄養源が適宜混合される。前記微生物は通常の条件により培養される。たとえばpH4.0~9.5にて20℃~45℃の温度範囲で好氣的に10~45時間培養する。

【0023】基質である3,4-ジメトキシフェニルアセトン、東京化成工業株式会社製のものが市販されている。この3,4-ジメトキシフェニルアセトンに前記微生物を作用させるには、通常、微生物の培養液をそのまま反応に使用することもできるが、培養中の成分が反応に悪影響を与えるばあいには、培養液を遠心分離することなどによってえられる菌体の懸濁液を使用すればよい。基質は反応初期に一括して添加するか、もしくは分割して添加してもよい。反応温度は通常15~50℃、好ましくは20~40℃であり、反応時のpHは2.5~9.0である。反応液中の菌体の量は菌体の当該反応の接触能力に応じて適宜使用すればよい。基質濃度は0.01~20%(w/v)であることが好ましく、さらに好ましくは0.1~10%(w/v)である。反応は、通常、振とうあるいは通気攪拌しながら行う。反応時間は基質濃度、微生物量、およびその他の反応条件によって適宜決定される。通常、2~168時間で反応が終了するように各条件設定することが望ましい。上記反応を促進させるために、反応液にエネルギー源としてグルコースなどを1~5%の割合で加えるとすぐれた結果がえられることが多い。その結果、基質である3,4-ジメトキシフェニルアセトンは、光学活性な1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロパノールに還元される。

【0024】生成した光学活性な1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロパノールを反応液から採取するには、一般的な単離法が採用される。たとえば、反応液に酢酸エチルなどの有機溶媒を加えて抽出する。えられた抽出液を無水硫酸ナトリウムなどで脱水後、減圧下で有機溶媒を除去する。その結果、光学活性な1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロパノール粗生成物をうることもできる。さらに、この粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーなどで精製すれば高純度の光学活性な1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-

プロパノールをうることができる。

【0025】つぎに実施例により本発明をより詳細に説明する。ただし、これらの実施例は本発明の範囲を限定するものではない。

【0026】実施例1

*

培地組成：(水道水1リットル当り)

グルコース	40 g
酵母エキス	3 g
(NH ₄) ₂ HPO ₄	13 g
KH ₂ PO ₄	7 g
Mg SO ₄ · 7 H ₂ O	0.8 g
Zn SO ₄ · 7 H ₂ O	0.07 g
Fe SO ₄ · 7 H ₂ O	0.09 g
Cu SO ₄ · 5 H ₂ O	0.005 g
Mn SO ₄ · 4 H ₂ O	0.01 g
NaCl	0.1 g
pH 7.0	

これらの液体培地に表1~4に示す微生物を一白金耳接種して、30℃で24~72時間振とう培養した。つぎに、各培養液を遠心分離にかけて菌体を集め、0.1 M×20

*下記の組成からなる液体培地を調製し、大型試験管に10 mlずつ分注して、120℃で20分間蒸気滅菌を行なった。

【0027】

※りん酸緩衝液(pH 6.5) 5 mlに懸濁させて下記の反応液成分として使用した。

【0028】

反応液組成：

(1) 上記菌体懸濁液	5 ml
(2) グルコース	0.1 g
(3) 3, 4-ジメトキシフェニルアセトン	25 mg

上記(1)~(3)を試験管に分注して混合し、振とうしながら30℃で24~72時間反応させた。反応後、各反応液に硫酸アンモニウムを加え飽和させ、5 mlの酢酸エチルを加えて混合後、遠心分離により菌体と酢酸エチル層の分離を行った。

【0029】えられた酢酸エチル層をガスクロマトグラフィー(カラム：2 m ガラスカラム、充填剤：シリコーン(silicone)OV-210 20% 80/100ユニポート(uniport) HP、カラム温度：250℃、キャリアガス：N₂ 1 kg/cm²)により、基質の残存量と生成物を測定した。その結果から生成物への変換率を算出し、表1~4に示した。また、光学純度(% e. e.)を求めるために、酢酸エチル層を用いて下記のように生成物の水酸基のトシル化を行なった。すなわ

ち、えられた酢酸エチル層を減圧下溶媒除去をおこない、ピリジン0.15 mlと塩化トシル35 mgを加え、1~5時間室温で攪拌を行なった。2 N 塩酸2 mlを加えて反応を止め、酢酸エチル2 mlを加えて抽出を行なった。えられた酢酸エチル層について、HPLC(カラム：キラルバック(CHIRALPAK) AS0. 46×25 cm(ダイセル化学工業社製)、溶離液：n-ヘキサン/2-プロパノール=1/1、流速1 ml/min、検出波長：254 nm)により、トシル体の光学純度(% e. e.)を測定した。その結果から、えられた光学異性体の光学純度を表1~4に示した。

【0030】

【表1】

表 1

菌 体 名			1- (3,4-ジメ トキシフェニ ル) -2-プロ パノール	(S) -1- (3,4 ジメトキシフェニ ル) -2-プロパ ノール
			変換率 (%)	光学純度 (% e.e.)
アンブロシオチマ・フィレントーマ	IFO 1847		9	97
アンブロシオチマ・ブラチボディス	IFO 1471		3	100
アシビア・ゴシッピー	IFO 0560		85	* 97
ブトリオアスカス・シンナエデンドラス	IFO 1604		27	* 58
クリプトコッカス・カルパタス	IFO 1159		85	99
キャンディグ・グラブラータ	IFO 0622		35	100
キャンディグ・グラエボース	IFO 1353		76	81
キャンディグ・ギリエモンディ	IFO 0454		47	91
キャンディグ・ヒュミコーラ	CBS 2822		60	94
クリプトコッカス・ヒュミコラス	IFO 0760		50	88
クリプトコッカス・ヒュミコラス	JCM 1480		33	94
キャンディグ・インターメディア	IFO 0761		75	* 96
キャンディグ・マグノリア	IFO 0705		50	85
キャンディグ・マルトース	IAM 12247		35	42
キャンディグ・マルトース	IFO 1977		35	17
キャンディグ・マルトース	IFO 1978		35	25
キャンディグ・マリス	IFO 10003		35	100
キャンディグ・パラブシロシス	IFO 1022		35	30
キャンディグ・パラブシロシス	IFO 0640		35	* 6
キャンディグ・ルゴース	IFO 0750		35	* 4
キャンディグ・ルゴース	IFO 0591		35	45
キャンディグ・サケ	CBS 2225		35	68
キャンディグ・サケ	CBS 5740		35	45
キャンディグ・サケ	IFO 1517		35	28
キャンディグ・トロピカリス	IFO 0587		20	45
キャンディグ・ユーティリス	IFO 0639		16	87
キャンディグ・ユーティリス	IFO 0619		4	71
キャンディグ・フェルサチリス	IFO 1228		22	75
キャンディグ・ジラノイデス	IFO 0738		10	78

* (R) -1- (3,4-ジメトキシフェニル) -2-プロパノール

【0031】

【表2】

表 2

菌 体 名		1- (3,4-ジメ トキシフェニ ル) -2-プロ パノール	1- (3,4-ジメ トキシフェニ ル) -2-プロ パノール	(S) -1- (3,4 ジメトキシフェニ ル) -2-プロパ ノール
			変換率 (%)	光学純度 (% e.e.)
クリプトコッカス・アルビダス	IFO 0378		26	88
クリプトコッカス・ラウレンティ	IFO 0609		14	76
クリプトコッカス・テレウス	IFO 0727		6	76
クラビスボラ・ルシタニア	IFO 1019		38	83
デバリオマイセス・ハンセニー・バラエ ティ・ハンセニー	IFO 0032		28	86
デバリオマイセス・ハンセニー	IFO 0083		16	79
デバリオマイセス・マラマ	IFO 0668		90	71
デバリオマイセス・ネパレンシス	IFO 0039		40	96
ディボダスクス・ゲオトリカム	CBS 178,71		8	43
ディボダスクス・マグヌシー	CBS 184,32		14	78
ディボダスクス・オベテンシス	IFO 1201		10	41
ディボダスクス・レーシー	CBS 179,60		12	73
フィロバシディウム・カプサリゲナム	IFO 1119		16	85
ゲオトリカム・キャンディダム	CBS 187,67		14	63
ゲオトリカム・エリエンズ	ATCC 22311		4	17
トリコスボロン・ロウビエリ	CBS 252,61		8	48
グイリエルモンデラ・セレノスボラ	IFO 1850		20	78
ビキア・アノマラ	IFO 0707		82	80
ビキア・カプスラータ	IFO 0721		38	99
ビキア・ホルスティ	IFO 0980		4	73
ビキア・ミニュータ・バラエティ・ノン ファーマンタンス	IFO 1473		26	96
ウィリオプシス・スアペロレンス	IFO 0809		47	85
クルイペロマイセス・マルキアヌス	IFO 0288		10	81
クルイペロマイセス・マルキアヌス	IFO 0541		10	69
リボマイセス・スターケイ	IFO 0878		56	91
ロダロマイセス・エロンジスボラス	IFO 1678		40	* 39
メシェニコビア・ピカスピダータ	IFO 1408		54	66
メシェニコビア・バルケリーマ	IFO 0581		18	77
メシェニコビア・ロイカウフィ	IFO 0749		86	56
バキゾレン・タンノフィラス	IFO 1007		72	94

* (R) -1- (3,4-ジメトキシフェニル) -2-プロパノール

表 3

固 体 名		1- (3,4-ジメ トキシフェニ ル) -2-プロ パノール	1- (3,4-ジメ トキシフェニ ル) -2-プロ パノール	(S) -1- (3,4 ジメトキシフェニ ル) -2-プロパ ノール
			変換率 (%)	光学純度 (% e.e.)
ビキア・ボバイス	IFO 0872		48	76
ビキア・バルトニー	IFO 0844		8	79
ビキア・カルソニー	IFO 0946		60	96
ビキア・カルソニー	IFO 0795		68	99
ビキア・ファリノーサ	IFO 0534		62	91
ビキア・ファリノーサ	IFO 0462		85	100
ビキア・ファリノーサ	IFO 0991		64	97
ビキア・ハプロフィラ	IFO 0947		82	* 27
ビキア・メンブラーナエファシエンス	IAM 4258		23	51
ビキア・メンブラーナエファシエンス	IFO 0180		4	99
ビキア・バストリス	IFO 0948		12	77
ロードスボリディウム・ダクリオイダム	IFO 1930		8	82
キストフィロバシディウム・インフィル モニニアタム	IFO 1378		2	71
ロードスボリディウム・スファエロカル バム	IFO 1438		16	97
ロードスボリディウム・トルロイデス	IFO 0559		28	92
ロードトルラ・アラウカリア	IFO 10053		70	86
ロードトルラ・アウランテアカ	IFO 0754		4	* 11
ロードトルラ・グルチニス	IFO 0395		14	84
ロードトルラ・グルチニス・パラエティ・ ダイレネンシス	IFO 0415		26	84
ロードトルラ・ラクトーサ	IFO 1423		32	82
ロードトルラ・ミニュータ	IFO 0928		46	90
ロードトルラ・ミニュータ	IFO 0715		10	71
ロードトルラ・ルーブラ	IFO 0383		22	76
サッカロマイセス・セレビシエ	CBS 0206		8	72
サッカロマイセス・セレビシエ	CBS 0735		8	91
ヤロビア・リポリチカ	IFO 0746		24	63
ヤロビア・リポリチカ	IFO 1659		30	72
サッカロマイコブシス・マランガ	IFO 1710		8	74

* (R) -1- (3,4-ジメトキシフェニル) -2-プロパノール

[0033]

[表4]

表 4

菌 体 名		1- (3,4-ジメ トキシフェニ ル) -2-プロ パノール 変換率 (%)	(S) -1- (3,4 ジメトキシフェ ニル) -2-プロパ ノール 光学純度 (% e.e.)
シュバニオマイセス・オシデンタリス・ パラエチ・オシデンタリス	IFO 1840	22	90
スキゾサッカロマイセス・ボンベ	IFO 0347	8	83
スボリデオボラス・ジョンソニー	IFO 6903	78	98
スボロボロマイセス・バラロゼウス	IFO 0471	18	76
スボロボロマイセス・サルモニカラー	IAM 12249	82	98
ステリグマトマイセス・ハロフィラス	IFO 1488	44	89
キャンディダ・アルピカンス	IFO 0759	18	53
トルラスボラ・デルブルエキー	IFO 0381	22	76
キャンディダ・サイトアナ	IFO 0380	80	99
トリゴノプシス・バリエリス	IFO 0671	22	* 5
トリコスボロン・ペイグリー	ATCC 22310	38	91
トリコスボロン・カタネウム	IFO 1198	10	81
ゲオトリカム・フェルメントランス	CBS 2264	10	51
キャンディダ・フェニカ	CBS 6087	8	38
ウィケラハミア・フルオレスセンス	IFO 1116	36	97
ウィングア・ロベルシー	IFO 1277	70	97
ジゴサッカロマイセス・バイリー	IFO 0488	28	82
ジゴサッカロマイセス・ロウキシー	IFO 0493	28	90
アルカリゲネス・スピーシス	IFO 14130	17	67
アースロバクター・ビスコサス	IFO 13497	6	100
バチラス・アミロリケファシエンシス	IFO 3022	6	11
ミクロコッカス・ローゼウス	IFO 3768	11	32
ノカルディア・メキシカーナ	IFO 3927	9	56
シュードモナス・ジミョータ	IFO 12697	11	* 10
シュードモナス・カリオフィリー	IFO 12950	14	100
シュードモナス・リボフラビナ	IFO 13584	56	* 94
ロドコッカス・エリスロポリス	IFO 12320	9	100
ロドコッカス・エタイ	JCM 1913	7	55

* (R) -1- (3,4-ジメトキシフェニル) -2-プロパノール

【0034】実施例2

実施例1に示した組成からなる液体培地を調製し、500mlミニジャーにその3000mlを入れ、120℃で20分間蒸気殺菌を行なった（グルコースは別に殺菌した）。これに、坂口フラスコにて同一組成培地50mlで30℃、24時間振とうしたクリプトコッカス・カルパタス IFO 1159を全量接種し、30℃で48時間培養した（450rpm、0.5VVM、pH 5.5で下限をコントロール）。培養終了後、培養液2000mlをpH6.5に調整し、グルコース40gおよび3,4-ジメトキシフェニルアセトン14gを添加し、再び同ミニジャーで菌体反応を行なった（30℃、20時間、450rpm、0.5VVM、pH6.5）。反応終了後、反応液と等量の酢酸エチルで、残留した3,4-ジメトキシフェニルアセトンおよび生成した(S)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロパノールを2回抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下溶媒除去をおこない、固体物質をえた。この固体物質を少量の下記溶出溶剤に溶か

し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（メルク(MERCK)社製シリカゲル(Silica gel)60 500g、溶出溶剤：n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1）によって精製し、光学純度99.0%e.e.の(S)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロパノールの白色結晶11.39gをえた。えられた(S)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロパノールの¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) および¹³C-NMRの測定値は以下の通りである。ただし、光学純度(%e.e.)は実施例1と同様の方法で測定した。

【0035】¹H-NMR (400MHz CDCl₃) : δ : 6.74~6.84(m, 3H), 3.9~4.0(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.87(s, 3H), 2.76(dd, J=4.4, 13.7Hz, 1H), 2.61(dd, J=8.1, 13.5Hz, 1H), 1.26(d, J=5.86Hz, 3H)
[α]_D²⁵ = +30.5 (C=1.01 CHCl₃)

実施例3

実施例1に示した組成からなる液体培地を調製し、500ml坂口フラスコにその50mlを入れ、120℃で

20分間蒸気殺菌を行なった。これに、大型試験管にて同一組成培地5mlで30℃、24時間振とうしたアシピア・ゴシッピーIFO 0560を全量接種し、30℃で24時間培養した。培養終了後、培養液をpH6.5に調整し、グルコース1gおよび3,4-ジメトキシフェニルアセトン0.5gを添加し、再び同坂口フラスコで菌体反応を行なった(30℃、48時間)。反応終了後、反応液と等量の酢酸エチルで残留した3,4-ジメトキシフェニルアセトンおよび生成した(R)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロパノールを2回抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧下溶媒除去を行ない、固体物質をえた。この固体物質を少量の下記溶出溶剤に溶かし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メルク社製 シリカ ゲル60 25g、溶出溶剤:n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1)によって精製し、光学純度97.0%e.e.の(R)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロパノール*

*ルの白色結晶0.40gをえた。えられた(R)-1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロパノールの¹H-NMR(400MHz CDCl₃)および[α]_{D²⁵}の測定値は以下の通りである。ただし、光学純度(%e.e.)は実施例1と同様の方法で測定した。

[0036]¹H-NMR(400MHz CDCl₃): δ:

6.74~6.84(m, 3H), 3.9~4.0(m, 1H), 3.88(s, 3H), 3.87(s, 3H), 2.76(dd, J=4.4, 13.7Hz, 1H), 2.61(dd, J=8.1, 13.5Hz, 1H), 1.26(d, J=5.86Hz, 3H)

10 [α]_{D²⁵} = -29.7(C=1.01 CHCl₃)

[0037]

【発明の効果】本発明によれば、特定の微生物を3,4-ジメトキシフェニルアセトンに作用させることによって、光学活性な1-(3,4-ジメトキシフェニル)-2-プロパノールを効率的に、かつ工業的規模で生産することが可能となる。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

(C 1 2 P 7/02
C 1 2 R 1:74)
(C 1 2 P 7/02
C 1 2 R 1:84)
(C 1 2 P 7/02
C 1 2 R 1:865)
(C 1 2 P 7/02
C 1 2 R 1:725)
(C 1 2 P 7/02
C 1 2 R 1:05)
(C 1 2 P 7/02
C 1 2 R 1:06)
(C 1 2 P 7/02
C 1 2 R 1:07)
(C 1 2 P 7/02
C 1 2 R 1:265)
(C 1 2 P 7/02
C 1 2 R 1:365)
(C 1 2 P 7/02
C 1 2 R 1:38)